Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication

NOR : *SANM0622222S*

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Vu la directive 2001/20/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;

Vu la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-5, L. 5124-1 et L. 1121-13 ;

Vu l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication,

Décide :

Art. 1er. – Les principes de bonnes pratiques de fabrication sont définis en conformité avec les dispositions annexées à l'arrêté du 10 mai 1995 susvisé, sous réserve des modifications introduites par l'annexe I de la présente décision.

Art. 2. – Ces principes de bonnes pratiques de fabrication sont applicables aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L. 5124-1 du code de la santé publique. Ces principes s'appliquent également aux opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage de médicaments expérimentaux réalisées par les pharmaciens des lieux de recherches autorisés pour ces opérations au titre du troisième alinéa de l'article L. 1121-13 du même code.

Art. 3. – Les dispositions de la ligne directrice particulière 12 intitulée « Fabrication des médicaments destinés à des essais cliniques » décrites en annexe de l'arrêté du 10 mai 1995 susvisé sont remplacées par celles de la ligne directrice particulière 12 intitulée « Fabrication des médicaments expérimentaux » figurant en annexe II de la présente décision.

Art. 4. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 26 mai 2006.

L'adjointe au directeur général,
A. BURSTIN

ANNEXE I

I. – Au glossaire, les définitions suivantes sont ainsi rédigées :

Médicament expérimental

Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

Mise en insu

Procédure dans laquelle une ou plusieurs parties intervenant dans la recherche ne sont pas informées de l'identité des traitements attribués aux personnes qui se prêtent à la recherche. Dans une procédure en simple

insu, la personne qui se prête à la recherche n'est généralement pas informée de l'identité du traitement qui lui est attribué. Dans une procédure en double insu, ni la personne qui se prête à la recherche, ni l'investigateur, ni le moniteur, ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informés de l'identité des traitements attribués. Pour un médicament expérimental, la mise en insu consiste à cacher délibérément l'identité du produit conformément aux instructions du promoteur. Un essai pour lequel aucune mise en insu n'est réalisée est dit « conduit en ouvert ».

Levée de l'insu

Communication de l'identité d'un médicament ayant fait l'objet d'une mise en insu.

Médicament utilisé comme référence

Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est-à-dire témoin actif) ou placebo utilisé comme témoin dans une recherche biomédicale.

Conditionnement primaire

Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.

Conditionnement extérieur

Tout conditionnement dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire.

Fabricant/importateur de médicaments expérimentaux

Tout titulaire d'une autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments expérimentaux.

Commande

Instruction de fabriquer, de conditionner et/ou d'expédier un certain nombre d'unités de médicaments expérimentaux.

Dossier de spécification du médicament

Dossier de référence contenant ou faisant référence aux documents recueillant toutes les informations nécessaires à la rédaction d'instructions détaillées concernant la production, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots et l'expédition des lots du médicament expérimental.

Randomisation (ou tirage au sort)

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche.

Code de randomisation

Liste permettant d'identifier le traitement attribué à chaque personne qui se prête à la recherche dans le cadre de la randomisation.

Expédition

Ensemble des opérations de colisage en vue de l'expédition et de l'envoi de commandes de médicaments expérimentaux. »

II. – Au glossaire, les définitions de l'essai clinique, de l'investigateur et du promoteur sont ainsi modifiées :

Essai clinique

Toute recherche biomédicale portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Investigateur

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu.

Promoteur

La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

III. – La dernière phrase du paragraphe 1 de l'introduction est remplacée par les dispositions suivantes :

« Tous les fabricants de médicaments de la Communauté européenne ou d'un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation, y compris ceux uniquement destinés à l'exportation. »

IV. – Le paragraphe 2 de l'introduction est remplacé par les dispositions suivantes :

« La directive 91/356/CEE établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain a été adoptée par la Commission en 1991. Cette directive a été abrogée par la directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. Des lignes directrices détaillées conformes à ces principes sont publiées dans le guide des bonnes pratiques de fabrication qui est destiné à servir de référence lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments. »

V. – Au chapitre 1er des bonnes pratiques de fabrication intitulé « Gestion de la qualité », la deuxième phrase du paragraphe 1.2 est remplacée par les dispositions suivantes :

« 1.2. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. »

VI. – Au chapitre 1er des bonnes pratiques de fabrication intitulé « Gestion de la qualité », la première phrase du paragraphe 1.3 est remplacée par les dispositions suivantes :

« 1.3. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. »

VII. – Au chapitre 2 des bonnes pratiques de fabrication intitulé « Personnel », le paragraphe 2.2 est complété par les dispositions suivantes :

« 2.2. Les organigrammes et les fiches de fonction sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant. »

VIII. – Au chapitre 2 des bonnes pratiques de fabrication intitulé « Personnel », la première phrase du paragraphe 2.8 est supprimée et remplacée par les dispositions suivantes :

« 2.8. Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation, dont l'efficacité est vérifiée, comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication et, le cas échéant, les exigences particulières pour la fabrication des médicaments expérimentaux. »

IX. – Au chapitre 3 intitulé « Locaux et matériel », le second paragraphe du principe est supprimé et remplacé par les dispositions suivantes :

« Les locaux et le matériel destinés à être utilisés dans des opérations de fabrication critiques pour la qualité des produits sont soumis à une qualification appropriée. »

X. – Au chapitre 4 intitulé « Documentation », le second paragraphe du principe est remplacé par les dispositions suivantes :

« Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers concernant la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué et des modifications apportées au cours de la mise au point d'un médicament expérimental. Les documents relatifs à un lot de médicaments doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot. »

XI. – Au chapitre 4 intitulé « Documentation », la dernière phrase du paragraphe 4.9 est remplacée par les dispositions suivantes :

« Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable et de façon lisible, et de les transmettre sur demande à l'autorité compétente. »

XII. – Au principe du chapitre 5 intitulé « Production », il est ajouté le paragraphe suivant :

« Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies. »

XIII. – Au chapitre 6 intitulé « Contrôle de la qualité », le paragraphe 6.1 est remplacé par les dispositions suivantes :

« 6.1. Le fabricant met en œuvre un système de contrôle de la qualité géré par une personne possédant les qualifications requises et indépendante des autres responsables de départements de l'établissement.

« Cette personne dispose, au sein de l'établissement ou peut accéder dans le cadre d'un contrat de sous-traitance, d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle possédant des moyens suffisants en personnel et en matériel pour effectuer les contrôles et essais nécessaires sur les matières premières et articles de conditionnement, ainsi que les contrôles des produits intermédiaires et finis. »

XIV. – Au chapitre 6 intitulé « Contrôle de la qualité », le paragraphe 6.3 est remplacé par les dispositions suivantes :

« 6.3. Au cours du contrôle final du produit fini avant sa libération en vue de sa vente, ou de sa distribution, ou de son utilisation dans des recherches biomédicales, le système de contrôle de la qualité prend en compte, non seulement des résultats d'analyses, mais encore des informations essentielles comme les conditions de production, les résultats des contrôles effectués en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication et la conformité du produit à ces spécifications, y compris le conditionnement du produit fini. »

XV. – Au chapitre 6 intitulé « Contrôle de la qualité », le paragraphe 6.8 est supprimé et remplacé par les dispositions suivantes :

« 6.8. Tout document de contrôle de la qualité concernant un lot de médicaments doit être conservé un an après la date de péremption du lot et au moins cinq ans après la libération du lot. »

XVI. – Au chapitre 6 intitulé « Contrôle de la qualité », la troisième phrase du paragraphe 6.14 est supprimée et remplacée par la phrase suivante :

« Les échantillons de matières premières, autres que les solvants, les gaz et l'eau, doivent être conservés aussi longtemps que sont conservés les échantillons des produits finis fabriqués avec ces lots. »

XVII. – Au principe du chapitre 8 intitulé « Réclamations et rappels de médicaments », il est ajouté une phrase ainsi rédigée :

« Pour les médicaments expérimentaux, les modalités de la levée de l'insu en cas d'urgence et/ou de rappel sont décrites dans la ligne directrice particulière 12. »

ANNEXE II

LIGNES DIRECTRICES PARTICULIÈRES

12. *Fabrication des médicaments expérimentaux*

Principe

Les médicaments expérimentaux sont fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication. Il convient également de tenir compte des autres recommandations publiées par la Commission européenne qui s'appliquent selon le niveau de développement du produit. Les procédures mises en place sont flexibles, afin de permettre des modifications, dans la mesure où les connaissances sur les procédés sont susceptibles d'évoluer ; ces procédures sont également adaptées au niveau de développement du produit.

Les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales peuvent courir un risque supplémentaire par rapport aux patients traités avec des médicaments déjà mis sur le marché. L'application des bonnes pratiques de fabrication à la production des médicaments expérimentaux est donc destinée à garantir, d'une part, que les personnes qui se prêtent à la recherche ne sont pas mises en danger et, d'autre part, que les résultats de la recherche biomédicale ne sont pas affectés par des conditions de fabrication non satisfaisantes ayant un impact sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité. De la même façon, ces bonnes pratiques de fabrication visent à garantir l'homogénéité des divers lots d'un même médicament expérimental utilisé dans le cadre d'une recherche biomédicale ou dans le cadre de plusieurs recherches biomédicales différentes ; ces bonnes pratiques de fabrication sont également utilisées pour documenter et justifier de façon adéquate toutes modifications apportées au médicament expérimental lors de son développement.

La fabrication de médicaments expérimentaux représente un niveau de complexité supplémentaire par rapport à celle des produits déjà mis sur le marché, en raison du manque d'habitude existant en matière de production, de la diversité de conception des recherches biomédicales, des modes de conditionnements correspondants et souvent de la nécessité de recourir aux procédures de randomisation et de mise en insu, ainsi que du risque accru de contamination croisée et de mélange de produits. De plus, les connaissances relatives à l'activité et la toxicité du produit peuvent être incomplètes et la validation de tous les procédés peut présenter des lacunes. Il est par ailleurs aussi possible d'utiliser des médicaments déjà commercialisés et ayant subi un reconditionnement ou ayant été modifiés de quelque façon que ce soit dans le cadre de ces recherches.

Face à toutes ces difficultés, une parfaite compréhension et une formation adaptée à l'application des bonnes pratiques de fabrication à la production des médicaments expérimentaux est donc indispensable pour le personnel. Il convient également de veiller à une étroite collaboration avec le promoteur de la recherche qui est responsable de tous les aspects de la recherche biomédicale, et notamment de la qualité des médicaments expérimentaux.

La complexité croissante des opérations de fabrication exige un système de la qualité extrêmement efficace.

La présente ligne directrice particulière fournit également des indications sur les commandes, l'expédition et les retours de médicaments expérimentaux, en complément de celles mentionnées dans les bonnes pratiques cliniques prévues à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique.

Note :

Des produits répondant à la définition du médicament, autres que le médicament expérimental peuvent être fournis aux personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. De tels produits peuvent être fournis comme médicaments associés ou comme médicaments de secours pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et/ou peuvent être nécessaires afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête à la recherche. Il est possible également que ces produits soient utilisés conformément au protocole afin d'obtenir une réponse physiologique. Ces produits ne répondent pas à la définition des médicaments expérimentaux et peuvent être fournis par le promoteur ou sur le lieu de recherches. Le promoteur veille à ce que ces produits soient conformes à la demande d'autorisation d'essai clinique et qu'ils présentent une qualité appropriée aux objectifs de la recherche, en tenant compte de l'origine des produits, qu'ils soient ou non soumis à une autorisation de mise sur le marché et qu'ils aient ou non fait l'objet d'un reconditionnement. Le pharmacien responsable en France ou une personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen peut être sollicité pour veiller au respect de ces exigences.

Gestion de la qualité

1. Le système d'assurance de la qualité conçu, mis en place et contrôlé par le fabricant ou l'importateur est décrit dans des procédures écrites mises à la disposition du promoteur et tient compte des bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments expérimentaux.

2. Les spécifications du médicament et les instructions de fabrication sont susceptibles d'être modifiées lors du développement du produit mais il convient de veiller à un contrôle et à une traçabilité stricte de ces modifications.

Personnel

3. Toutes les personnes impliquées dans la fabrication de médicaments expérimentaux sont correctement formées aux exigences spécifiques propres à ce type de produits.

4. Le pharmacien responsable veille en particulier à ce que des systèmes soient mis en place pour garantir le respect des exigences énoncées dans la présente ligne directrice particulière et a par conséquent des connaissances approfondies du développement pharmaceutique et des procédures relatives aux essais cliniques. Des indications concernant la libération des médicaments expérimentaux par le pharmacien responsable en France ou par la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen sont prévues aux points 38 à 41.

Locaux et matériel

5. La toxicité, l'activité et le potentiel sensibilisant des médicaments expérimentaux n'étant pas toujours complètement connus, il convient de minimiser tous les risques de contamination croisée. La conception du matériel et des locaux, les méthodes d'analyse et de contrôle et les limites d'acceptation à utiliser après nettoyage doivent refléter la nature de ces risques. La production « par campagne » doit être considérée le cas échéant. Il convient également de tenir compte de la solubilité du produit pour toute décision relative au choix du produit de nettoyage.

Documentation

Spécifications et instructions

6. Les spécifications (relatives aux matières premières, aux articles de conditionnement primaire, aux produits intermédiaires, aux produits vrac et aux produits finis), les formules de fabrication, les instructions de production et de conditionnement doivent être aussi complètes que possible compte tenu du dernier état des connaissances. Ces spécifications doivent être périodiquement réévaluées au cours du développement du produit et actualisées si nécessaire. Chaque nouvelle version doit tenir compte des données les plus récentes, de la technologie actuellement disponible, des exigences réglementaires et de celles de la pharmacopée, et doit faire référence à la version précédente afin de permettre la traçabilité de ce document. Toute modification doit être apportée conformément à une procédure écrite, qui doit prendre en compte toutes les conséquences de cette modification sur le plan de la qualité du produit, notamment la stabilité et la bio-équivalence.

7. Les raisons de ces modifications doivent être enregistrées et les conséquences que pourraient avoir de telles modifications sur la qualité des produits et sur tout essai clinique en cours doivent être étudiées et documentées.

Commande

8. La commande peut concerner la production et/ou le conditionnement d'un certain nombre d'unités et/ou leur expédition et doit être passée au fabricant par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte. Cette commande doit être formulée par écrit (bien qu'elle puisse être transmise par des moyens électroniques), et doit être suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté. Elle doit être autorisée par le promoteur ou par une personne dûment mandatée par lui et doit faire référence au dossier de spécification du médicament et au protocole de la recherche biomédicale correspondant le cas échéant.

Dossier de spécification du médicament

9. Le dossier de spécification du médicament (voir glossaire) doit être continuellement mis à jour, au fur et à mesure de la poursuite du développement du produit, et doit faire référence aux versions antérieures afin de pouvoir retracer l'évolution du document. Il doit comprendre ou faire référence aux documents suivants :

- les spécifications et méthodes analytiques pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis ;
- les méthodes de fabrication ;
- les contrôles en cours et leurs méthodes ;
- un exemplaire d'étiquette approuvée ;
- les protocoles des recherches biomédicales concernés et les codes de randomisation, le cas échéant ;
- les contrats de sous-traitance correspondants avec les donneurs d'ordre, le cas échéant ;
- les données de stabilité ;
- les conditions de stockage et d'expédition.

La liste énumérée ci-dessus n'est ni limitative ni exhaustive. Son contenu pourra varier en fonction du produit et de son niveau de développement. Ces informations doivent constituer une base permettant d'évaluer si le lot de produit répond aux conditions de certification et de libération en France par le pharmacien responsable. Le pharmacien responsable doit donc pouvoir disposer de ces informations. Lorsque différentes étapes de fabrication sont menées sur différents sites sous la responsabilité de différents pharmaciens responsables en France ou personnes qualifiées dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, il est possible de conserver des dossiers séparés limités aux informations relatives aux activités réalisées sur chaque site.

Formules de fabrication et instructions de fabrication

10. Pour chaque opération de fabrication ou d'approvisionnement, il existe des instructions écrites ainsi que des enregistrements écrits, clairs et adéquats. Si une opération n'est pas destinée à être répétée, il n'est pas nécessaire d'établir une formule maître et des instructions de fabrication. Les dossiers sont tout particulièrement importants pour la préparation de la version finale des documents à utiliser dans le cadre de la fabrication de routine une fois que l'autorisation de mise sur le marché est accordée.

11. Les informations figurant dans le dossier de spécification du médicament doivent être utilisées pour rédiger les instructions écrites détaillées relatives à la production, au conditionnement, au contrôle de la qualité et aux conditions de stockage et d'expédition.

Instructions de conditionnement

12. Les médicaments expérimentaux sont en général conditionnés individuellement pour chaque personne qui se prête à la recherche biomédicale. Le nombre d'unités à conditionner doit être spécifié avant le début des opérations de conditionnement ; il doit tenir compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif doit être établi pour s'assurer que les bonnes quantités de produits ont été utilisées à chaque étape des opérations.

Dossiers de production, de contrôle de la qualité et de conditionnement de lot

13. Les dossiers de lot doivent être suffisamment détaillés pour permettre de reconstituer avec précision l'ordre de déroulement des opérations. Toutes les remarques pertinentes permettant d'améliorer la connaissance du produit, de perfectionner les opérations de fabrication et justifiant les procédures utilisées ainsi que toutes modifications apportées, doivent figurer dans ces dossiers.

14. Les dossiers de fabrication des lots doivent être conservés au moins pendant cinq ans après la fin ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé.

Production

Articles de conditionnement

15. Les spécifications et les opérations de contrôle de la qualité doivent inclure des mesures destinées à prévenir une levée non intentionnelle de l'insu due à des changements d'aspects entre différents lots d'articles de conditionnement.

Opérations de fabrication

16. Pendant la phase de développement, il convient d'identifier les paramètres critiques et les contrôles en cours de fabrication qui permettent de maîtriser les processus. Il est généralement possible de déduire de l'expérience acquise avec des produits analogues des paramètres transitoires de production et des contrôles en cours de fabrication provisoires. Le personnel au poste clé doit faire preuve d'une grande vigilance pour formuler les instructions nécessaires et les adapter en permanence à l'expérience acquise lors de la production. Les paramètres identifiés et contrôlés sont justifiés en s'appuyant sur les connaissances disponibles au moment considéré.

17. Le procédé de fabrication est validé dans son intégralité dans la mesure où cela est nécessaire, en prenant en compte le stade de la mise au point du produit. A minima, les étapes critiques du procédé sont validées. Toutes les étapes de la conception et de la mise au point du procédé de fabrication sont intégralement documentées. Les procédés de production des médicaments expérimentaux ne sont pas toujours validés de façon aussi étendue que dans la production de routine, les locaux et le matériel doivent néanmoins être qualifiés. En ce qui concerne les produits stériles, la validation des procédés de stérilisation répond aux mêmes normes que pour les médicaments déjà pourvus d'une autorisation de mise sur le marché. De même et le cas échéant, l'élimination, l'inactivation des virus et d'autres impuretés d'origine biologique est démontrée afin de garantir la sécurité des produits issus des biotechnologies, en suivant les principes et techniques scientifiques définis dans les instructions disponibles dans ce domaine.

18. La validation des procédés de fabrication aseptique présente des problèmes particuliers lorsque les lots sont de petite taille. Dans de tels cas, le nombre d'unités remplies lors de la validation peut correspondre au nombre maximum d'unités remplies lors de la production. Lorsque cela est possible et compatible avec l'essai de simulation du procédé, un grand nombre d'unités pourra être rempli avec un milieu de culture, afin de conforter la validité des résultats obtenus. Le remplissage et la fermeture sont souvent des opérations manuelles ou semi-automatisées, très délicates qui risquent de compromettre les conditions d'asepsie ; la formation du personnel et la validation de la technique aseptique de chaque opérateur doivent donc faire l'objet d'une attention accrue.

Principes applicables au médicament utilisé comme référence

19. Si un médicament doit subir des modifications, des données sont disponibles (par exemple : stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.

20. La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament utilisé comme référence peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, n'offrant pas une protection équivalente ou n'étant pas compatible avec le médicament. Il appartient au promoteur, ou à une personne agissant pour son compte, de déterminer, en fonction de la nature du produit, les caractéristiques du conditionnement, les conditions de stockage auxquelles le produit peut être soumis et la date limite d'utilisation adéquate. Cette date fait l'objet d'une justification et n'est pas postérieure à la date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine. La date de péremption est compatible avec la durée de la recherche biomédicale.

Opérations de mise en insu

Un soin particulier est apporté à la manipulation des produits durant et après toute opération de la mise en insu.

21. A l'occasion de la mise en insu des produits, des systèmes sont mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu. Il convient également de prévoir un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence.

La libération des médicaments mis en insu s'accompagne notamment d'une vérification en bonne et due forme de la similitude d'aspect et de toute autre caractéristique requise des différents médicaments comparés.

Code de randomisation

22. Des procédures décrivent les modes d'obtention, de sécurisation, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des médicaments expérimentaux ainsi que le système de levée de l'insu. Il convient de conserver les enregistrements correspondants.

Conditionnement

23. Lors du conditionnement des médicaments expérimentaux, il peut être nécessaire de manipuler en même temps différents produits sur la même ligne de conditionnement. Le risque de confusion, d'erreur ou de contamination croisée est minimisé par l'utilisation de procédures appropriées, d'équipements adaptés et par une formation appropriée du personnel.

24. Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments expérimentaux sont probablement plus complexes et sont susceptibles de donner lieu à davantage d'erreurs (également plus difficiles à détecter) que pour des produits commercialisés, en particulier lorsque des produits mis en insu de même apparence sont utilisés. Les précautions contre les erreurs d'étiquetage telles que le bilan comparatif des étiquettes, le vide de ligne et les contrôles en cours effectués par du personnel formé à cet effet sont renforcées en conséquence.

25. Le conditionnement permet la conservation du médicament expérimental en bon état pendant le transport et le stockage aux points de destination intermédiaires. Toute ouverture ou altération intempestive du conditionnement extérieur au cours du transport devrait être facilement décelable.

Etiquetage

26. L'étiquetage garantit la protection de la personne qui se prête à la recherche et la traçabilité du produit, permet l'identification du produit et de la recherche et facilite l'usage adéquat du médicament expérimental. Les informations suivantes figurent sur l'étiquetage des médicaments expérimentaux, à moins qu'il y ait un motif à l'absence de l'une ou l'autre d'entre elles, par exemple le recours à un système de randomisation électronique centralisé :

a) Nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur (c'est-à-dire le contact principal pour les informations sur le produit, la recherche biomédicale et la levée de l'insu en cas d'urgence) ;

b) Forme pharmaceutique, voie d'administration, nombre d'unités de prise ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;

c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;

d) Code de référence de la recherche biomédicale, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;

e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur ;

f) Nom de l'investigateur, s'il n'est pas déjà mentionné en application des *a* et *d* du présent point 26 ;

g) Mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à la recherche ou à la personne administrant le produit) ;

h) Mention « Pour recherche biomédicale uniquement » ou une mention similaire ;

i) Conditions de stockage ;

j) Période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de re-contrôle, suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté ;

k) Mention « Ne pas laisser à la portée des enfants » sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des recherches au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à la recherche.

27. Il n'est pas nécessaire de faire apparaître sur l'étiquetage, l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour des informations relatives au produit, à la recherche biomédicale et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence, dans le cas où la personne qui se prête à la recherche s'est vue remettre un document fournissant ces informations et a reçu comme consigne de garder en permanence ce document en sa possession.

28. Les renseignements apparaissent dans la ou les langues officielles du pays dans lequel le médicament expérimental doit être utilisé. Les renseignements énumérés au point 26 figurent sur le conditionnement primaire et sur le conditionnement extérieur du médicament expérimental (excepté pour les conditionnements primaires dans les cas décrits aux points 29 et 30). Ces renseignements peuvent en outre être rédigés dans d'autres langues.

29. Lorsque le produit est dispensé à la personne qui se prête à la recherche ou délivré à la personne administrant le médicament, dans un conditionnement primaire et un conditionnement extérieur destinés à rester associés, et que le conditionnement extérieur mentionne les renseignements figurant au point 26, l'étiquetage du conditionnement primaire ou tout autre dispositif d'administration fermé qui contient le conditionnement primaire du médicament expérimental comporte les informations suivantes :

a) Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;

b) Forme pharmaceutique, voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale), nombre d'unités de prise et dans le cas d'une recherche conduite en ouvert, le nom ou l'identification du produit et son dosage ;

c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;

d) Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;

e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur.

30. Si le conditionnement primaire se présente sous la forme de blisters ou de conditionnement de petite taille telles que des ampoules, sur lesquelles les éléments mentionnés dans le point 26 ne peuvent pas figurer, le conditionnement extérieur comporte une étiquette avec ces éléments d'information. Le conditionnement primaire doit néanmoins comporter les éléments suivants :

a) Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;

b) Voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale) ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;

c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;

d) Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;

e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur.

31. Des symboles ou pictogrammes visant à expliciter certaines des informations susmentionnées peuvent être ajoutés. Des informations supplémentaires, telles les mises en garde ou le mode d'emploi, peuvent y figurer.

32. Pour les recherches biomédicales présentant les caractéristiques suivantes :

– la conception de la recherche ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particulier ;
– la recherche est conduite avec des médicaments bénéficiant dans les Etats membres concernés par la recherche biomédicale d'une autorisation de mise sur le marché, et fabriqués ou importés conformément aux dispositions réglementaires ;
– les personnes participant à la recherche présentent les mêmes caractéristiques que celles qui sont visées par l'indication mentionnée dans l'autorisation précitée.

Les renseignements suivants sont ajoutés au conditionnement d'origine mais n'occultent pas les mentions figurant déjà sur le conditionnement initial :

i) Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;

ii) Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et la personne qui se prête à la recherche.

33. S'il s'avère nécessaire de modifier la période d'utilisation mentionnée au point 26, une étiquette supplémentaire est apposée sur le médicament expérimental. Cette étiquette supplémentaire indique la nouvelle période d'utilisation et rappelle le numéro de lot. Pour des raisons de contrôle de la qualité, cette étiquette peut occulter l'ancienne date, mais pas le numéro de lot initial. Cette opération est effectuée dans un établissement pharmaceutique autorisé pour cette activité, dans une pharmacie à usage intérieur autorisée à cet effet sous la responsabilité du pharmacien en assurant la gérance ou par le pharmacien d'un lieu de recherches autorisé à cet effet en application de l'article L. 1121-13 du code de la santé publique. L'opération est effectuée conformément aux principes des bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique, selon des procédures spécifiques et, le cas échéant, selon un cahier des charges. Cette opération doit faire l'objet d'un contrôle de qualité. Cet étiquetage supplémentaire doit être décrit dans la documentation relative à la recherche et dans les dossiers de lots correspondants.

Contrôle de la qualité

34. Les procédés n'étant pas nécessairement normalisés ni totalement validés, les contrôles sont d'autant plus importants pour garantir la conformité de chaque lot aux spécifications du produit.

35. Le contrôle de la qualité est effectué, conformément au dossier de spécification du médicament et conformément aux informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9 (2) de la directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. Il convient de vérifier et d'enregistrer l'efficacité de la mise en insu.

36. Des échantillons de chaque lot de produits formulés en vrac et des principaux articles de conditionnement utilisés pour chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins deux années après la fin ou l'arrêt anticipé des recherches biomédicales dans lesquelles le lot a été utilisé.

37. Il convient de conserver des échantillons de chaque lot conditionné et de chaque période de la recherche, y compris pour les produits mis en insu, jusqu'à ce que le rapport final de la recherche biomédicale ait été rédigé pour permettre, le cas échéant, la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des résultats d'essai incohérents.

Libération des lots

38. La libération des médicaments expérimentaux en France n'a pas lieu tant que le pharmacien responsable n'a pas certifié que les exigences requises par les dispositions des articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 du code de la santé publique transposant l'article 13.3 de la directive 2001/20/CE sont respectées (voir point 39). Le pharmacien responsable prend en compte les éléments énumérés dans le point 40 le cas échéant.

39. Les obligations du pharmacien responsable en France ou de la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen relatives aux médicaments expérimentaux dépendent des différents cas de figure qui peuvent survenir et auxquels il est fait référence ci-dessous. Le tableau 2 résume les éléments à prendre en compte dans les circonstances les plus fréquentes :

a) i) Les produits fabriqués au sein de l'UE mais qui ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché européen : les obligations sont celles définies dans l'article R. 5124-57-3 du code de la santé publique.

ii) Les produits provenant de l'UE en conformité avec l'article 80 *(b)* de la directive 2001/83/CE et soumis à une autorisation de mise sur le marché de l'Union européenne, quelle que soit leur origine de fabrication : les obligations sont les mêmes que celles du *a,* i). Cependant le champ de la certification peut se limiter à garantir que les produits sont conformes à la demande d'autorisation de conduire une recherche biomédicale et à toute autre procédure ultérieure visant à la mise en insu et aux modalités de conditionnement et d'étiquetage spécifiques aux essais cliniques. Le dossier de spécification du médicament aura les mêmes limitations (voir point 9).

b) Les produits directement importés d'un pays tiers : les obligations sont celles définies à l'article R. 5124-57-4 du code de la santé publique. Dans le cas où les médicaments expérimentaux sont importés d'un pays tiers et qu'ils sont soumis à des accords conclus entre la Communauté européenne et le pays concerné, tels qu'un accord de reconnaissance mutuelle (ARM), les normes équivalentes de Bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à condition que de tels accords soient adaptés au produit en question. En l'absence d'un accord de reconnaissance mutuelle, le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen s'assure que des normes équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication sont appliquées, par une bonne connaissance du système de la qualité employé par le fabricant. La connaissance de ce système s'acquiert généralement par le biais d'un audit des systèmes de la qualité mis en place par le fabricant. Dans les deux cas, le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen pourra alors certifier les lots sur la base des documents fournis par le fabricant dans le pays tiers (voir point 40).

c) Pour les médicaments utilisés comme référence importés, lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir une garantie appropriée permettant de certifier que chaque lot a été fabriqué conformément à des normes équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication, les obligations du pharmacien responsable en France ou de la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen sont celles définies à l'article R. 5124-57-4 du code de la santé publique.

40. L'évaluation de chaque lot en vue de sa certification avant sa libération inclut le cas échéant les documents suivants :

– les dossiers de lots, y compris les bulletins de contrôle, les bulletins de contrôle en cours et les comptes rendus de libération démontrant la bonne conformité avec le dossier de spécification du médicament, la commande, le protocole et le code de randomisation. Ces dossiers incluent tout écart ou modification prévu ainsi que tout contrôle ou tests additionnels réalisés ; ils sont constitués, approuvés et signés par le personnel autorisé en vertu du système de la qualité ;
– la description des conditions de production ;
– les informations concernant la qualification des locaux, du matériel et la validation des procédés et des méthodes ;
– les résultats de l'examen des produits conditionnés ;
– le cas échéant, les résultats des analyses ou des contrôles effectués après importation ;
– les rapports de stabilité ;
– les informations concernant l'origine des produits et la vérification des conditions de stockage et d'expédition ;
– les rapports d'audit relatifs au système de la qualité adopté par le fabricant ;
– les documents certifiant que le fabricant est autorisé à fabriquer des médicaments expérimentaux ou des médicaments utilisés comme référence destinés à l'exportation par les autorités compétentes du pays d'exportation ;
– le cas échéant, les exigences réglementaires relatives à l'autorisation de mise sur le marché, les normes des bonnes pratiques de fabrication applicables et toute autre vérification officielle du respect des bonnes pratiques de fabrication ;
– tous les autres facteurs dont aura connaissance le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen et qui concernent la qualité du lot.

La pertinence des éléments susmentionnés varie selon le pays d'origine du produit, le fabricant, la situation du médicament en matière de commercialisation (avec ou sans autorisation de mise sur le marché, dans l'Union européenne ou dans un pays tiers) et sa phase de développement.

Le promoteur veille à ce que les éléments pris en compte par le pharmacien responsable lors de la certification du lot soient bien conformes aux informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9 (2) de la directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique (voir également point 44).

41. Lorsque les médicaments expérimentaux sont fabriqués et conditionnés dans des sites différents sous la surveillance de pharmaciens responsables en France ou de personnes qualifiées dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen qui sont différents, les recommandations énumérées dans la ligne directrice particulière 15 des bonnes pratiques de fabrication transposant l'annexe 16 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication relative à la certification par une personne qualifiée et à la libération des lots sont applicables.

42. Lorsque le conditionnement ou l'étiquetage sont effectués dans une pharmacie à usage intérieur autorisée à cet effet, sous la surveillance du pharmacien en assurant la gérance, ou par le pharmacien d'un lieu de recherches autorisé en application de l'article L. 1121-13 du code de la santé publique, il n'est pas nécessaire que le pharmacien responsable ou la personne qualifiée de l'établissement pharmaceutique qui a initialement libéré le lot certifie l'activité en question. Néanmoins, après consultation du pharmacien responsable ou de la personne qualifiée, le promoteur est tenu de veiller à ce que les opérations soient convenablement documentées et réalisées conformément aux bonnes pratiques en vigueur.

Expédition

43. Les médicaments expérimentaux sont expédiés conformément aux instructions données dans la demande d'expédition par le promoteur ou au nom du promoteur.

44. Les médicaments expérimentaux restent sous la responsabilité du promoteur tant que la procédure de libération en deux étapes n'a pas été effectuée :

– en France, certification par le pharmacien responsable ;
– et libération suivant le respect des exigences énoncées dans la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9 (2) de la directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique.

Le promoteur s'assure que ces étapes sont conformes aux renseignements réellement pris en compte par le pharmacien responsable en France ou par une personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen. Ces deux étapes de libération sont consignées et la documentation correspondante conservée dans les dossiers de la recherche par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte.

45. Avant l'envoi des médicaments expérimentaux vers le lieu de recherches, les dispositions relatives à la levée de l'insu doivent être disponibles auprès du personnel responsable désigné par le promoteur.

46. Le fabricant ou l'importateur établit un inventaire détaillé des expéditions qu'il a effectué, identifiant notamment les destinataires de ces expéditions.

47. Les transferts des médicaments expérimentaux d'un lieu de recherches à un autre restent exceptionnels. De tels transferts font l'objet de procédures opératoires standards. Il convient d'évaluer l'aptitude du médicament à être transféré en examinant, d'une part, l'historique du produit depuis que le fabricant n'en a plus le contrôle à l'aide, par exemple, des comptes rendus de monitorage des recherches biomédicales et des dossiers relatifs aux conditions de stockage sur le lieu initial de la recherche et en demandant, d'autre part, l'avis du pharmacien responsable en France ou celui de la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique. Le médicament est, si nécessaire, retourné au fabricant ou à un autre fabricant autorisé pour un réétiquetage et, le cas échéant, pour être certifié par le pharmacien responsable ou par la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique. Les données de ces opérations sont enregistrées et conservées pour que soit garantie la traçabilité.

Réclamations

48. Les conclusions de toute enquête menée à la suite d'une réclamation pouvant être liée à la qualité du produit doivent faire l'objet d'une discussion entre le fabricant ou l'importateur et le promoteur (s'ils sont distincts). Aux vues de ces conclusions, le pharmacien responsable ainsi que les personnes responsables de la recherche biomédicale concerné sont amenés à évaluer toute conséquence sur la recherche, le développement du médicament et sur les personnes qui se prêtent à la recherche.

Le fabricant, en collaboration avec le promoteur, met en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment des médicaments expérimentaux qui sont déjà distribués. Le fabricant enregistre et examine toute réclamation concernant un défaut du produit.

Il informe l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout défaut qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'un défaut d'approvisionnement des lieux de recherches susceptible d'affecter la sécurité des personnes ou la conduite de la recherche. Tous les lieux de recherche doivent être identifiés ainsi que, dans la mesure du possible, les pays de destination.

Dans le cas d'un médicament expérimental pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée, son fabricant, en collaboration avec le promoteur, informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qui pourrait avoir trait à ce médicament.

Rappels et retours

Rappels

Le promoteur met en place une procédure d'urgence de levée de l'insu des médicaments expérimentaux lorsque cela est nécessaire pour un rappel rapide. Le promoteur veille à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu qu'en cas de stricte nécessité.

49. Des procédures visant à rappeler les médicaments expérimentaux et à consigner ces opérations sont fixées par le promoteur en collaboration avec le fabricant ou l'importateur s'ils sont distincts. L'investigateur et le moniteur ont connaissance de leurs obligations dans le cadre de cette procédure de rappel.

50. Le promoteur s'assure que le fournisseur du médicament utilisé comme référence ou de tout autre médicament devant être utilisé dans la recherche biomédicale, dispose d'un système lui permettant de rappeler tout produit fourni.

Retours

51. Les médicaments expérimentaux non utilisés sont retournés dans des conditions définies par le promoteur et spécifiées dans des procédures écrites.

52. Les médicaments expérimentaux retournés sont clairement identifiés et stockés dans une zone réservée à cet effet et placée sous un contrôle adéquat. Des inventaires de ces médicaments sont établis et conservés.

Destruction

53. Le promoteur est responsable de la destruction des médicaments expérimentaux non utilisés. La destruction des médicaments expérimentaux ne peut être réalisée sans l'accord écrit préalable du promoteur.

54. Les quantités expédiées de médicaments et les quantités utilisées et retournées de médicaments sont enregistrées, comptabilisées et vérifiées pour chaque lieu de recherche et pour chaque période de la recherche par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés est effectuée par lieu de recherche ou par période de la recherche après que les écarts constatés entre les quantités mentionnées ci-dessus ont été étudiés et motivés de façon satisfaisante, et qu'un bilan comparatif a été accepté. Les opérations de destruction sont enregistrées afin de pouvoir être comptabilisées. Il appartient au promoteur de conserver les dossiers afférents à ces opérations.

55. Lors de la destruction des médicaments expérimentaux, il est remis au promoteur un certificat daté ou une attestation confirmant la réalisation de cette opération. Ces documents identifient clairement ou permettent d'assurer la traçabilité des lots et/ou du nombre de personnes incluses dans la recherche biomédicale concernés, ainsi que les quantités effectivement détruites.

Tableau 1

Résumé des mentions d'étiquetage (points 26 à 30)

Cas général pour le conditionnement extérieur et pour le conditionnement primaire (point 26).	RENSEIGNEMENTS a (1) à k
Conditionnement primaire lorsque le conditionnement primaire et le conditionnement extérieur restent associés (point 29) (5).	a (2) b (3) c d e
Conditionnement primaire blisters ou conditionnement de petite taille (point 30) (5).	a (2) b (3) (4) c d e

a) Nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur (c'est-à-dire le contact principal pour les informations sur le produit, la recherche biomédicale et la levée de l'insu en cas d'urgence).

b) Forme pharmaceutique, voie d'administration, nombre d'unités de prise, ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert.

c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement.

d) Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs.

e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur.

f) Nom de l'investigateur (s'il n'est pas déjà mentionné en application des *a* et *d* ci-dessus mentionné).

g) Mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à la recherche ou à la personne administrant le produit).

h) Mention « Pour recherche biomédicale uniquement » ou une mention similaire.

i) Conditions de stockage.

j) Période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de re-contrôle suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté.

k) Mention « Ne pas laisser à la portée des enfants » sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des recherches au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à la recherche.

---

(1) Il n'est pas nécessaire de faire apparaître sur l'étiquetage l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour les informations relatives au produit, à la recherche biomédicale et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence, dans le cas où la personne qui se prête à la recherche s'est vu remettre un document fournissant ces informations et a reçu comme consigne de garder en permanence ce document en sa possession (point 27).

(2) Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'inclure l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour des informations relatives au produit, à la recherche biomédicale et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence.

(3) Dans le cas des formes pharmaceutiques solides par voie orale, il n'est pas nécessaire de préciser la voie d'administration.

(4) Il n'est pas nécessaire de préciser la forme pharmaceutique et le nombre d'unités de prise.

(5) Lorsque le conditionnement extérieur mentionne les renseignements énumérés dans le point 26.

Tableau 2

Libération des lots des produits

ÉLÉMENTS À PRENDRE EN COMPTE (3)	PRODUIT DISPONIBLE DANS L'UE		PRODUIT IMPORTÉ DE PAYS TIERS		
	Produit fabriqué dans l'UE sans AMM	Produit avec AMM et disponible sur le marché de l'UE	Produit sans aucune AMM européenne	Produit avec une AMM européenne	Médicament utilisé comme référence lorsque la documentation certifiant que chaque lot a été fabriqué dans des conditions au moins équivalentes à celles prévues par la directive 2003/94/CE ne peut être obtenue.
Avant les opérations spécifiques à la recherche biomédicale. *a)* Conditions d'expédition et de stockage.	Oui				
b) Tous les facteurs pertinents (1) montrant que chaque lot a été fabriqué et libéré conformément à : – la directive 2003/94/CE, ou – des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues par la directive 2003/94/CE.	 Oui –		 (2) Oui		
c) Documentation attestant que chaque lot a été libéré au sein de l'UE conformément aux exigences stipulées dans les BPF de l'UE (art. L. 5121-5 du code de la santé publique et art. 51 de la directive 2001/83/CE), ou documentation attestant que le produit est disponible sur le marché européen et a été fourni conformément à l'article 80 *(b)* de la directive 2001/83/CE ou à l'article R. 5124-3 du code de la santé publique.		Oui			
d) Documentation attestant que le produit est disponible sur le marché local et documentation permettant d'établir le respect des exigences réglementaires locales pour l'autorisation de mise sur le marché et la commercialisation sur le marché local.					Oui
e) Résultats de toutes les analyses, contrôles et vérifications effectués en vue d'évaluer la qualité du lot importé conformément : – aux exigences de l'AMM (art. R. 5124-52 du code de la santé publique ou art. 51 de la directive 2001/83/CE), ou – au dossier de spécification du médicament, à la commande et aux éléments mentionnés dans la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9.2 de la directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. Lorsque ces analyses, contrôles et vérifications ne sont pas effectués dans l'UE, une justification doit être fournie et le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans la CE/EEE doit garantir que les analyses ont été menées en conformité avec des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues dans la directive 2003/94/CE.			 – Oui Oui	 Oui – Oui	 – Oui Oui

ÉLÉMENTS À PRENDRE EN COMPTE (3)	PRODUIT DISPONIBLE DANS L'UE		PRODUIT IMPORTÉ DE PAYS TIERS		
	Produit fabriqué dans l'UE sans AMM	Produit avec AMM et disponible sur le marché de l'UE	Produit sans aucune AMM européenne	Produit avec une AMM européenne	Médicament utilisé comme référence lorsque la documentation certifiant que chaque lot a été fabriqué dans des conditions au moins équivalentes à celles prévues par la directive 2003/94/CE ne peut être obtenue.
Après les opérations spécifiques à la recherche biomédicale.					
a) En plus de l'évaluation avant les opérations spécifiques à la recherche biomédicale, tous les autres facteurs pertinents (1) montrant que chaque lot a été traité en vue de la mise en insu, du conditionnement spécifique à la recherche, de l'étiquetage et des contrôles conformément :					
– aux bonnes pratiques de fabrication, ou	Oui		(2)		
– des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues par la directive 2003/94/CE.	–		Oui		

(1) Ces facteurs sont résumés dans le point 40.
(2) Lorsqu'un accord de reconnaissance mutuelle ou un accord similaire est en vigueur pour les produits concernés, les normes de bonnes pratiques de fabrication équivalentes s'appliquent.
(3) Dans tous les cas, les informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation d'essai clinique visée à l'article 9 (2) de la directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique sont cohérentes avec les éléments réellement pris en compte par le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans la CE/EEE qui certifie le lot avant sa libération.